



TITULO

**CARACTERIZACIÓN DE LA FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN UNA
INSTITUCION DE CUARTO NIVEL DE COMPLEJIDAD EN LA CIUDAD DE
BARRANQUILLA**

Dr. Fornaris Roncallo Cristian de Jesus

Dra. Zapateiro Orellano Maria Claudia

ASESOR

Dr. Dinno Fernandez

Dr. Jesus Iglesias

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD LIBRE SECCIONAL BARRANQUILLA
AGOSTO DE 2017**

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	3
1. Introducción.....	4
2. Planteamiento del problema.....	5
3. Justificación.....	7
5. Objetivos.....	8
6. Marco teórico.....	9
7. Metodología.....	19
8. Cuadro de definición de variables.....	21
9. Anexos tablas de cuestionario, recursos y cronograma.....	23
10. Referencia Bibliográfica.....	26

Caracterización de la Fiebre de origen desconocido en una institución de cuarto nivel de complejidad en la ciudad de Barranquilla.

Characterization of fever of unknown origin in an institution of the fourth level of complexity in the city of barranquilla.

RESUMEN

Cuando un paciente ha reunido los criterios del diagnóstico de fiebre de origen desconocido nos encontramos frente a un reto en el campo de la medicina interna, se requieren muchas habilidades y utilizar diversos métodos diagnósticos, siempre bajo criterios clínicos. A pesar de las múltiples causas de FOD que suceden en el trópico colombiano, muchos casos quedan sin diagnosticar, algunas veces por falta de recursos. En zonas tropicales, la sintomatología de los pacientes es compatible con infecciones, todos los pacientes tenían factores de riesgo asociados con su hábitat en zonas rurales, por los antecedentes epidemiológicos, condiciones de las viviendas, baja infraestructura de saneamiento básico y por resultados previos de altas prevalencias, debe de sospecharse una patología infecciosa cuando nos enfrentamos a esta duda diagnóstica y descartarse, sin embargo son muchas las etiologías que podemos enmarcar dentro del diagnóstico de fiebre de origen desconocido (FOD) por lo que sería importante describir cual es el comportamiento de la fiebre de origen desconocido en nuestra región caribe teniendo como punto de partida una institución de cuarto nivel de complejidad de la ciudad de barranquilla.

ABSTRACT

When a patient has met the criteria of the diagnosis of fever of unknown origin we are faced with a challenge in the field of internal medicine, many skills are required and various diagnostic methods are used, always under clinical criteria. Despite the multiple causes of FOD occurring in the Colombian tropics, many cases remain undiagnosed, sometimes due to lack of resources. In tropical areas, the patients' symptoms are compatible with infections, all patients had risk factors associated with their habitat in rural areas, epidemiological history, housing conditions, low basic sanitation infrastructure and previous discharge results Prevalence, an infectious pathology should be suspected when we face this doubt and diagnosis, but there are many etiologies that we can frame within the diagnosis of fever of unknown origin (FOD), so it would be important to describe the behavior of the disease Fever of unknown origin in our Caribbean region having as starting point an institution of fourth level of complexity of the city of barranquilla.

INTRODUCCION

Cuando un paciente ha reunido los criterios del diagnóstico de fiebre de origen desconocido nos encontramos frente a un reto en el campo de la medicina interna, se requieren muchas habilidades y utilizar diversos métodos diagnósticos, siempre bajo criterios clínicos.

Muchas enfermedades tendrán, como primera presentación, este signo, por lo que deben diagnosticarse con las herramientas clínicas habituales y estudiarse de manera inteligente ingeniosa orientada con el auxilio de los métodos de laboratorio y gabinete (en ocasiones retomando valores iniciales) disponibles para el oportuno diagnóstico, debido a que muchos de estos padecimientos requieren ser tratados oportuna y rápidamente. 1

Siempre debe primar el criterio clínico, antes que un resultado de laboratorio o el informe de un examen imagenológico. Es importante tener en cuenta los factores de sensibilidad y especificidad de las pruebas. La capacidad de trabajar en equipo con otras especialidades clínicas y, de ser necesario, quirúrgicas, así como una intensa y permanente coordinación con el personal de laboratorio, sobre todo cuando se están planteando patologías cuyo diagnóstico requiere de exámenes especiales.

En la actualidad, aún no existe un algoritmo estipulado que se aplique indiscriminadamente a todos los pacientes por eso los especialistas en Medicina Interna son y serán los responsables de actualizarse y conocer los avances de la tecnología para llevar a cabo este reformado y enriquecido tema de estudio que sigue siendo todo un reto en la medicina moderna.2

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de este síndrome se constituye en un problema diagnóstico complejo que requiere un enfoque particular. Diversos estudios han señalado aspectos comunes en este grupo como son: síntomas inespecíficos y de difícil interpretación, diagnóstico etiológico que se establece en un alto porcentaje de los casos, enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias no infecciosas y, en tercer lugar, las neoplasias como las principales categorías y pobre tolerancia para un plan diagnóstico extenso, con respecto a la frecuencia de los diferentes grupos y la proporción de casos en las distintas categorías en las que se han clasificado los diferentes tipos de fod, estas han ido cambiando con el paso del tiempo. En un estudio que reúne varias series publicadas entre el año 1961 y 1966 (692 casos), las infecciones ocuparon el primer lugar con 34%, seguido por los tumores con 22,1%, las enfermedades del colágeno y vasculitis con 12,5%, las misceláneas y las de causa desconocida con 15%, respectivamente.³

Una revisión sistemática, que incluyó 11 series publicadas entre los años 1954 y 1994 recopiló más de 1000 casos, y reportó las siguientes proporciones: infecciones 28%, enfermedades inflamatorias 21%, tumores malignos 17% y 19% permanecieron sin identificar.⁴

Mourad y cols publicaron en el año 2003 un estudio de casos reportados en los últimos 40 años y los agruparon en 4 décadas, encontrando que se ha disminuido la frecuencia de las infecciones y los tumores, aumentó la del grupo de enfermedades inflamatorias o colágenas – vasculitis, al igual que la del grupo sin diagnóstico. ⁵

En otro estudio llevado a cabo por cruz peña y cols., en 1995 predominaron los tumores, 38 casos (35,19%), en particular los linfomas, seguidos por las infecciones, 24 casos (22,22%), las colágenas-vasculitis, 16 (14,81%), misceláneas 13 (12,04%) y sin diagnóstico 17 (15,74 %). ⁶

En turquia, tabak y cols., estudiaron 117 casos de 1984 a 2001, encontrando que la principal etiología fueron las enfermedades infecciosas (23%), seguidas por las neoplasias (19%) y enfermedades misceláneas (10%). En 14% de los casos no se determinó el origen de la fiebre.⁷

En Barranquilla no existen trabajos publicados sobre las características epidemiológicas de esta entidad, a pesar de su importancia para la elaboración de protocolos que guíen la solución del problema diagnóstico y mejoren la oportunidad de la atención.

A pesar de las múltiples causas de FOD que suceden en el trópico colombiano, muchos casos quedan sin diagnosticar, algunas veces por falta de recursos. En zonas tropicales, la sintomatología de los pacientes es compatible con infecciones por agentes como salmonella, leptospira, brucella, rickettsia y plasmodium sp. Todos los pacientes tenían factores de riesgo asociados con su hábitat en zonas rurales y casi todos dedicados a labores agrícolas. Por los antecedentes epidemiológicos, condiciones de las viviendas, baja infraestructura de saneamiento básico y por resultados previos de altas prevalencias para estos microorganismos, deben de sospecharse cuando nos enfrentamos a esta duda diagnóstica y descartarse. ⁸ Cual es hoy en día el comportamiento de la fiebre de origen desconocido en la región tomando una institución de cuarto nivel de complejidad en la ciudad de barranquilla entre el 1 de enero del 2015 al 1 de enero del 2017.

JUSTIFICACION

Considerando que los pacientes con Fiebre de Origen Desconocido (FOD) generan elevados gastos y en muchas ocasiones el desenlace no es el esperado en cuanto a morbilidad y mortalidad, se hace necesario abrir un espacio para la investigación de la FOD en Barranquilla y la región, de tal manera que con los conocimientos adquiridos a nivel local sea posible protocolizar su manejo y disminuir sus efectos económicos y en la salud de los pacientes.

Con respecto a los altos costos que representa la identificación de pacientes con esta entidad para cualquier sistema de salud, incluyendo el colombiano, es posible plantear que la multicausalidad del síndrome es un factor fundamental para ello porque no ha permitido el uso de esquemas diagnósticos unificados para todo el país.^{9,10}.

Otro aspecto controvertido en los trabajos sobre FOD es la utilidad de esquemas de estudio. La mayoría de los autores ha llegado a la conclusión de que esta es muy poca. Sin embargo, pensamos que, dadas las condiciones económicas de las instituciones de salud del país, es necesario tener un esquema que sirva de guía al clínico para llevar una secuencia ordenada y racional del estudio del paciente yendo siempre de lo simple a lo complejo y orientado por la clínica, obteniendo de esta manera disminución en los costos de la atención y agilidad en el diagnóstico y manejo del paciente. ^{10,11}.

Encontramos dentro de la literatura mundial estudios como el que se analizaron los costos individuales y las medidas que representó el proceso FOD de estos pacientes, incluyendo días de hospitalización y pruebas complementarias previas a la utilización del PET-TC (La tomografía por emisión de positrones). Resultados La estancia media hospitalaria por paciente hasta la PET-TC fue de 28 días. El coste por día de hospitalización fue de 342 dólares. El coste promedio por paciente en pruebas complementarias fue de 1.395 dólares. El coste total del proceso FOD hasta la PET-TC fue de 11.167 dólares por paciente. La PET-TC mostró una sensibilidad del 78%, una especificidad del 83%, un VPP del 92% y un VPN del 62%.¹²

Ahora bien asumiendo que la facilidad para la realización de la PET-TC en nuestro medio así como su costo efectividad aplicada a nuestra población, siendo pocas las instituciones que cuentan con esta prueba diagnóstica, la que sería de utilidad dentro de las ultimas estancias para llegar al diagnóstico certero y origen de la FOD, esto impacta en la evolución de los pacientes, muchos de los cuales vienen procedentes de diversas instituciones de salud donde no es posible acceder a las herramientas necesarias para llegar a un diagnóstico oportuno de la FOD y como habíamos mencionado no solo impactara en la calidad de vida de los pacientes sino también en los costos que representa el abordaje diagnóstico de la fiebre de origen desconocido para nuestro sistema de salud.

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la fiebre de origen desconocido en una institución de cuarto nivel de complejidad en la ciudad de barranquilla entre el 1 de enero del 2015 al 1 de enero del 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer la distribución de los pacientes con FOD según sexo, edad, raza, estrato socioeconómico.
- Clasificar La fiebre de origen desconocido en una institución de cuarto nivel de complejidad, según las características clínicas.
- Determinar los recursos diagnósticos empleados para la fiebre de origen desconocido.
- Establecer la distribución de frecuencia según desenlace.

MARCO TEORICO

La fiebre de origen desconocido, también llamada fiebre de origen a determinar o fiebre de origen oscuro, requiere un protocolo guiado y orientado, basado en los elementos de la historia clínica, con apoyo de diversos procedimientos, sin ser válido que a todos los pacientes se les someta a estos estudios de forma rutinaria.

La fiebre es provocada por procesos infecciosos, inflamatorios, neoplásicos o inmunológicos. Este signo clínico se podrían acompañarse, casi siempre, de: taquicardia, hipotensión, polipnea, ocasionalmente anorexia, sed, retraso en el vaciamiento gástrico, cefalalgia, astenia, adinamia, insomnio o sueño intranquilo, aumento de la excitabilidad neuronal, convulsiones, delirio, enrojecimiento facial, diaforesis, escalofríos, mialgias, artralgias, disuria, entre otros.

Cuando la padecen pacientes adultos mayores los síntomas pueden precipitar padecimientos subyacentes, como insuficiencia cardiaca o manifestar hipoxemia en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente. Cuando la fiebre es mayor de 40,5°C, el paciente tendrá desorientación y las cifras mayores de 43,3°C pueden desencadenar coma. 13

En la FOD el primer requisito consiste en corroborar la fiebre e identificar un patrón de presentación. El segundo requisito es que la fiebre haya persistido durante un determinado tiempo (tres semanas). Keefer, en 1955, describió sistemáticamente las características clínicas diagnósticas en las alteraciones asociadas con fiebre prolongada sin diagnóstico preciso.¹⁴ Fue en 1961 cuando Petersdorf *et al*, por primera vez, definieron la fiebre de origen desconocido clásica, describiéndola como: la temperatura mayor de 38,3°C en múltiples ocasiones durante un periodo de tres o más semanas sin obtener el diagnóstico preciso posterior a una semana de estudio con el paciente hospitalizado. 14

En 1991 Durak *et al*.¹⁵ redefinieron el concepto: consideraron un estado febril mayor a 38,3°C en múltiples ocasiones, durante un periodo de más de cuatro semanas en

pacientes no hospitalizados o tres días en pacientes hospitalizados, con resultados microbiológicos negativos luego de dos días de incubación.

Así mismo, clasificaron la fiebre de origen desconocido de la siguiente manera:

- Fiebre de origen desconocido clásica en pacientes inmunocompetentes.
- Fiebre de origen desconocido nosocomial.
- Fiebre de origen desconocido en pacientes neutropénicos.
- Fiebre de origen desconocido asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Fiebre de origen desconocido clásica en pacientes inmunocompetentes

Criterios de Petersdorf y revisión durante tres días en el hospital, tres visitas como paciente ambulatorio o una semana de examinarse como paciente ambulatorio sin conocerse la causa de la fiebre. Hasta ese momento en 50% de los casos no se logra diagnosticar la enfermedad desencadenante.

Fiebre de origen desconocido nosocomial

Pacientes hospitalizados con fiebre de por lo menos un día, sin un foco de infección previo a su admisión. Se requiere un mínimo de tres días para examinar al paciente y no poder establecer la causa del cuadro febril, con un mínimo de dos días, sin crecimiento en cultivos. Algunas causas: tromboflebitis séptica y no séptica, embolismo pulmonar, medicamentos, sinusitis complicada en pacientes con sonda nasogástrica, infección de vías urinarias y neumonía.

Fiebre de origen desconocido en pacientes neutropénicos

Fiebres recurrentes con cuenta de neutrófilos menor de 500 por mm³, o se espera que disminuyan por debajo de esta cifra durante las próximas 24 a 48 horas. Además, se han estudiado durante tres días, sin un diagnóstico establecido con un

mínimo de dos días sin crecimiento en cultivos. Algunas causas: infecciones bacterianas, candidiasis hepatoesplénica y aspergilosis.

Fiebre de origen desconocido asociada con VIH

Paciente ambulatorio con fiebres recurrentes en un periodo de cuatro semanas o paciente hospitalizado con fiebre recurrente en un lapso de tres días, con un mínimo de dos días sin evidencia de crecimiento en cultivos. Algunas causas: *mycobacterium avium-intracellulare*, *pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus, sarcoma de kaposi, linfomas y medicamentos.

Aspectos críticos importantes de la evaluación inicial:

Es necesario comenzar realizando una minuciosa y sistemática evaluación primaria para el manejo y estabilización del paciente grave. Por ejemplo, en un paciente con compromiso de conciencia y febril, inicialmente se debe evaluar y si es necesario, asegurar la vía aérea antes de continuar el manejo y estudio del paciente.

En la gran mayoría de los pacientes graves, la fiebre va a ser un acompañante dentro de un cuadro clínico mayor, como en el paciente que consulta por dificultad respiratoria, shock séptico o compromiso de conciencia entre otros, los cuales tienen claros síntomas (ej: ictericia, dolor abdominal, disnea, dolor torácico, disuria, etc.).

Una vez completada la evaluación primaria del paciente, el siguiente paso es la evaluación de la historia clínica y el examen físico los cuales juegan roles fundamentales para intentar determinar el origen del cuadro febril. En la historia se debe consignar la duración e intensidad de ésta, los síntomas acompañantes, enfermedades previas, uso de fármacos, datos epidemiológicos de importancia como contactos y viajes. Lo más importante en la evaluación inicial es la valoración de los signos vitales y estado de conciencia, dado que un porcentaje de los pacientes que consultan por fiebre van a presentar un cuadro séptico. Junto a esto se debe realizar un examen físico minucioso considerando que en el 80%-85% de los casos se logra orientar la etiología de la fiebre con los elementos obtenidos de la historia clínica y examen físico.

Categorías de riesgo en la evaluación del paciente febril.16

Adulto mayor:

El adulto mayor tiende a tener presentaciones atípicas y tardías de sus enfermedades, principalmente por la incapacidad de desarrollar una respuesta inmune de manera efectiva, esto incluye un alza febril tardía en las infecciones.

Aproximadamente el 10% de los adultos mayores que consultan en la unidad de emergencia tendrán fiebre. De éstos, entre el 70% y 90% serán hospitalizados, y en el seguimiento a un mes entre el 7% y 10% habrán fallecido. A diferencia del adulto joven, las infecciones de origen bacteriano son la principal causa de fiebre en más del 85% de los pacientes adultos mayores. En general, sobre el 70% de las infecciones corresponden a una infección pulmonar, urinaria o de piel y partes blandas, por lo que en el paciente adulto mayor con fiebre y sin un foco infeccioso evidente, el examen de orina, la radiografía de tórax y examen minucioso de la piel y mucosas son mandatorios. Si no se logra detectar el origen del cuadro febril, la conducta más prudente es la hospitalización para continuar la búsqueda de la causa, dado que el adulto mayor tiene mayor riesgo de infecciones bacterianas, de complicaciones y una alta tasa de mortalidad en comparación con la población general afectada por el mismo problema.

El paciente inmunocomprometido:

La evaluación del paciente inmunocomprometido con fiebre implica un enfrentamiento distinto. La estratificación de riesgo siempre implica un paciente grave, hasta que se demuestre lo contrario. Como siempre la evaluación primaria es esencial, lo principal es el manejo de la vía aérea y reanimación del shock. Si el paciente está estable la búsqueda del foco infeccioso puede ser infructuosa, en muchos casos de bacteriemia no se logra demostrar el origen de ésta, por lo que la realización de cultivos en forma sistemática y el uso de antibióticos de amplio espectro precozmente resultan fundamentales. La elección del esquema antibiótico inicial dependerá del centro, de las características del paciente y tipo de inmunodeficiencia, pero como regla general se recomienda optar por un tratamiento de amplio espectro.

Fiebre en la embarazada:

La embarazada febril representa desafíos especiales en relación a su evaluación. Portadora de una fisiología única y patologías propias de su condición, la fiebre en la gestante debe ser motivo de máxima atención del médico de urgencia. La presencia de fiebre por sí sola puede desencadenar presencia de malformaciones.

La búsqueda sistemática del origen de la fiebre debe abarcar no solo los focos maternos, sino que también la unidad materno-placentaria. Las infecciones más frecuentes que condicionan el ingreso a unidades de paciente crítico en la gestante son el aborto séptico, corioamnionitis, pielonefritis aguda complicada y la influenza, pese a lo anterior, la mayoría de las infecciones son similares a las descritas en la población general. 17

Utilidad de los biomarcadores en la evaluación de la fiebre de origen desconocido:

Durante mucho tiempo se ha intentado utilizar distintos marcadores para evaluar al paciente febril y la posibilidad que éste desarrolle infecciones graves y bacteriemia.

Hemograma:

Los médicos clínicos tienden a pensar que la presencia de leucocitosis y desviación a la izquierda son marcadores suficientemente específicos y sensibles como para lograr estratificar el riesgo del paciente que consulta por fiebre en el servicio de urgencias. Lamentablemente ningún trabajo ha logrado demostrar que el uso de estos parámetros de laboratorio permita identificar o descartar con certeza la presencia de infección en el paciente febril, sobre todo con recuento de leucocitos no tan altos.

Proteína c reactiva:

La proteína c reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda, que posee un gran nivel de especificidad para la detección de infecciones bacterianas cuando se utilizan puntos de corte elevados (sensibilidad: 80% con valores superiores a 10 mg/dl y 88% con valores mayores de 50 mg/dl), sin embargo posee baja especificidad dado el alto número de situaciones que pueden modificar sus valores circulantes. 18

Existen múltiples estudios que han evaluado el uso aislado de la PCR sérica en pacientes con apendicitis, neumonía, meningitis, pielonefritis, sin que hayan demostrado su utilidad, dado que no permiten hacer una adecuada exclusión de las

mismas, o no son capaces de agregar mayor poder diagnóstico comparado con otros exámenes que se realizan de rutina en estas condiciones clínicas.

Procalcitonina:

Pese a que se ha evaluado en varios estudios, la procalcitonina sérica no ha demostrado aún su utilidad clínica en la evaluación de pacientes con fiebre de origen desconocido atendidos en el servicio de urgencias. Los estudios muestran que al utilizar un punto de corte de 0,2 µg/l tiene una sensibilidad de 77% y especificidad de 59% en la pesquisa de infecciones bacterianas. Además, se ha examinado su valor pronóstico, demostrándose una excelente correlación entre el riesgo de muerte y estadía en unidades de cuidados críticos en pacientes con valores mayores a 5 µg/l. Sin embargo, al compararlo con el juicio clínico del médico de urgencia y al ajustarlo por parámetros clínicos, no tiene mejor valor predictivo que el juicio médico en la urgencia.¹⁹

Estudios de imágenes:

Los estudios de imágenes (radiografías, tomografías, ultrasonido) son empleados en la evaluación diagnóstica del paciente adulto con FOD en la unidad de emergencia, basados en las características clínicas, epidemiología, factores de riesgo y sospecha diagnóstica. El rendimiento diagnóstico es variable según el contexto clínico y su empleo debe estar fundamentado en el cuadro clínico, probabilidad diagnóstica y epidemiología local.

El adulto joven sin factores de riesgo, clínicamente estable, con fiebre de inicio reciente (menos de 72 horas) puede ser manejado en el ámbito ambulatorio sin requerir estudios diagnósticos complementarios. Mientras que el paciente inestable y/o con factores de riesgo (adulto mayor, inmunocomprometido, embarazada) será manejado en el hospital y será sometido a una serie de exámenes de laboratorio e imagenológicos que nos permitan establecer el origen del cuadro febril.

Estudios complementarios:

El estudio de la fiebre de origen desconocido en algunas ocasiones requiere estudios más complejos, incluso invasivos; sin embargo, debe hacerse la continua exploración física del paciente, reinterrogando signos y síntomas, si es necesario considerar nueva toma de estudios de laboratorio.

Las herramientas con las que a continuación se hace seguimiento al estudio de la fiebre de origen desconocido son la endoscopia alta y baja, la toma de biopsia (todo estudio biopsiado debe cultivarse para bacterias, micobacterias y hongos, con tinciones de hematoxilina-eosina, pas, tricrómico de masson, plata, azul de prusia, ziehl-neelsen, giemsa, por mencionar algunas. Otros estudios son la tomografía computarizada simple-contrastada o de alta resolución, broncoscopia con lavado bronquioloalveolar, resonancia magnética (superior a la tac en demostrar abscesos intraabdominales y disección aórtica) y estudios de medicina nuclear.²⁰

La biopsia hepática siempre tendrá mayor beneficio y mayor sensibilidad cuando se acompañe de hepatomegalia, esplenomegalia y fosfatasa alcalina elevada, con un valor predictivo de hasta 86,1% cuando presente organomegalia. La biopsia puede realizarse en forma externa guiada por ultrasonido o, bien, a través de laparoscopia. Holtz *Et al*, describen que aunque la patología infecciosa es la más frecuente en los pacientes con fiebre de origen desconocido, los abscesos abdominales y la patología hepatobiliar es lo menos frecuente en pacientes inmunocompetentes.²¹

La biopsia de médula ósea es una herramienta segura en el diagnóstico de la fiebre de origen desconocido, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, como lo es en los pacientes con la infección por VIH, pacientes con neutropenia, con hipogammaglobulinemia (IgG menor al 50%) y quienes han recibido un trasplante de órgano. Holtz *Et al* estudiaron pacientes inmunocompetentes, entre 20 y 88 años de edad, con duración de la fiebre en promedio de 43 días (21-350 días), debe realizarse biopsia de médula ósea en los primeros 10 días de la hospitalización, con un cuadro mínimo de 57 días de fiebre.²¹

La utilidad de la biopsia de médula ósea y el cultivo de la misma es motivo de controversia en pacientes con VIH, es mayor la efectividad cuando se suma este método diagnóstico con el hemocultivo, para evidenciar procesos por micobacterias e infecciones por Hongos. (la biopsia de médula ósea es pobre para realizar el diagnóstico de linfoma en pacientes con vih, debido a que esta neoplasia sólo afecta 30% de la médula por encontrarse en un estadio intermedio-alto).

Después de realizar la biopsia de médula ósea debe teñirse y cultivarse, para aerobios, anaerobios y micobacterias. En su estudio pueden observarse depósitos de hierro, hipercelularidad, plasmocitosis intersticial, eosinofilia, nódulos linfoides; sin embargo, no representan claves diagnósticas de la fiebre de origen desconocido. Los pacientes que ya recibían esteroides, no tienen diferencia estadística en los reportes de resultados de la biopsia.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune debe considerarse de suma importancia en pacientes que inician el tratamiento antirretroviral junto con el tratamiento para micobacterias, con una prevalencia de 23% en los que padecen ambas infecciones vs 10% en quienes sólo tienen tratamiento contra la micobacteria. Esto es de importancia clínica debido a que estos pacientes, de manera súbita, pueden mostrar un estado febril con deterioro clínico o radiológico.²²

Última fase de estudio:

La laparotomía o laparoscopia exploradora aún está referida en la bibliografía como parte del estudio de la fiebre de origen oscuro en caso de que todo lo anterior falle. La mortalidad es de 4 y 12% por complicaciones. Durante el procedimiento deberán recolectarse biopsias de hígado, bazo, ganglios mesentéricos, retroperitoneales, mesenterio, grasa, músculos en manecillas del reloj y realizar, incluso, apendicectomía. Siempre debe considerarse el inicio del tratamiento empírico para tuberculosis después que se hayan descartado cada uno de los métodos diagnósticos. También deben tenerse bases sólidas para iniciar la profilaxis antibiótica.²³

En cuanto al uso de la Medicina nuclear:

El 2-(18f) fluoro-2-deoxy-d-glucosa (FDG) con tomografía por emisión de positrones (PET-TC) es uno de los recientes avances en imagenología considerados en el estudio de la fiebre de origen desconocido.

Este método diagnóstico abarca un gran espectro de posibles etiologías causantes de fiebre de origen desconocido. Una vez evidenciado el tejido, continuará la investigación con otros métodos más específicos y quizá invasivos. Hasta el momento, los estudios prospectivos y retrospectivos han estudiado población con fiebre de origen desconocido del subtipo clásico.

Los estudios de medicina nuclear juegan un papel diagnóstico importante como procedimiento de segunda línea en el manejo de hasta un tercio de pacientes con fiebre de origen desconocido clásica. En la última década, el FDG ha reemplazado a Otros métodos, como los leucocitos marcados y el 67galio-citrato por múltiples razones; en primer lugar, se acumula en focos infecciosos, focos de malignidad, granulomas y en procesos inflamatorios no infecciosos; no requiere estímulo para lograr la migración del radiomarcador.

El estudio con leucocitos marcados no se ha descartado como método diagnóstico, es de gran utilidad en padecimientos como: enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad pélvica inflamatoria, sepsis intraabdominal, apendicitis e infecciones posquirúrgicas.

Otros radiotrazadores utilizados con menor éxito son los antibióticos-99mtc, anticuerpos antigranulocitos- 99mtc, octreoscan-111in, hig-99mtc, proteínas y péptidos (il- 1,2 y 8), mibg-i131 y anticuerpos monoclonales que por el momento no se tienen datos concluyentes de su valor diagnóstico.²³

El estudio más habitual en procesos infecciosos es con galio67, excepto en el proceso agudo de osteomielitis y en la actualidad en procesos malignos, aunque en años previos era el hig-99mtc el principal marcador en los procesos infecciosos.

Limitaciones de las ayudas diagnósticas:

En la fiebre de origen desconocido se revisaron diversos métodos diagnósticos que llevaron a la conclusión de que: la biopsia hepática tiene rendimiento diagnóstico de 14 a 17% y la biopsia de médula ósea sólo 2%, criterios de duke con especificidad de 99%. La tac de abdomen aporta una sensibilidad y especificidad de 71%. El gamagrama con tc99 tiene sensibilidad de 40 a 75% y especificidad de 93 a 94%. La igg marcada con in111 tiene 69 a 79% y 47 a 82% de especificidad y sensibilidad, respectivamente. Los leucocitos marcados con in111 tienen especificidad de 78 a 86% y sensibilidad de 45 a 60%, el galio 67 sensibilidades de 54-67% y especificidad de 70-78%.²⁴

La laparoscopia y laparotomía diagnóstica no se recomienda en la actualidad porque se cuenta con estudios novedosos, como la tomografía y medicina nuclear, que sólo proporcionan mayor morbilidad y mortalidad.²⁴

Otras causas asociadas con la FOD:

Las enfermedades del tejido conectivo y algunas vasculitis son parte de las causas de la fiebre de origen desconocido en la forma clásica. La arteritis de células gigantes, acompañada o no de polimialgia reumática, representa 17% de los casos de fiebre de origen desconocido en pacientes de edad avanzada. En este grupo, pese a la edad, habrá que considerar que este tipo de enfermedades suele tener síntomas no clásicos, como la arteritis de takayasu, motivo por el que a pesar de tener resultado positivo en el estudio de galio se busca la detección con fdg-pet, por lo que en la actualidad persiste como una causa de fiebre de origen desconocido, literalmente oculta y subdiagnosticada (puede tener falsos negativos en vasos menores de 4 mm). Con el FDG-PET puede monitorizarse la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.²⁵

Entre las neoplasias que más se asocian con FOD se encuentran: enfermedad de hodgkin, linfoma no hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, sarcomas, tumores de hígado, cerebro, riñón, colon y páncreas, seguido de cáncer de próstata, vejiga, ovario, vesícula, estómago y recto.

Las neoplasias hepáticas malignas de origen mesenquimatoso son raras y menores a 1% de las lesiones malignas primarias. El angiosarcoma hepático es el más común, hasta en 36%, además de encontrar sarcomas embrionarios,¹ leiomiosarcomas y sarcomas inespecíficos. Todos ellos se manifiestan con: cuadro febril, anemia, dolor, pérdida de peso y tumores abdominales; el diagnóstico se establece con apoyo de imagen y biopsia.²⁶

METODOLOGÍA

Se realizara un estudio de tipo retrospectivo transversal del periodo comprendido entre el 1 de enero del 2015 al 1 de enero del 2017, teniendo como base la clínica general del norte de la ciudad de barranquilla, se evaluaran las historias clínicas de acuerdo a los criterios de inclusión y los datos se recopilaran en un formulario creado para este fin.

Población: Estará constituida por todos los pacientes con diagnóstico de FOD en la organización clínica general del norte durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2015 al 1 de enero del 2017.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes diagnosticados con fiebre de origen desconocido
3. Datos completos de variables en estudio en historia clínica.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes en quienes se hace diagnóstico de neoplasias.
2. Pacientes en quienes se hace diagnóstico de enfermedades autoinmunes
3. Paciente con tratamiento con quimioterapico y/o biológicos.

Análisis de los datos: El análisis de los datos se realizara mediante la obtención de frecuencias absolutas y relativas para los valores de las diferentes variables y se utilizaran gráficas, tablas y figuras de acuerdo con el tipo de variables para su representación.

Aspectos éticos: según el art 11 de la resolución 8430 de 1993, podemos clasificar a este trabajo de investigación con “investigación sin riesgo”. Esta investigación no genera amenaza sobre la integridad física de las pacientes incluidas en el estudio, de la misma manera se guardará confidencialidad, privacidad de los documentos e historias clínicas evaluadas.

Colaboradores en la investigación:

Dr. Dinno Fernandez - Médico Internista Infectologo.

Dr. Jesus Iglesias - Asesor metodológico.

Recursos disponibles:

- Historias clínicas de la data de la organización clínica general del norte
- Formulario tipo lista de chequeo para la recolección de datos.

CUADRO DE DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Indicadores
Edad	Años vividos por el paciente	Cuantitativa	Intervalo	Menor de 20; 20 a 29 30 a 39; 40 a 49; 50 a 59; 60 y +
Sexo	Condición morfológica que diferencia al hombre de la mujer	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Raza	Grupos étnicos al que pertenece el paciente según consignado en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Blanca Negro Mestizo Indígena
Estrato socioeconómico	Condición social y económica del paciente según el estrato al que pertenece de acuerdo con la categorización del DANE, en la historia clínica.	Cualitativa	Ordinal	Estrato 1 2 3 4 5, 6.
Causas de FOD	Factores asociados a la aparición de FOD.	Cualitativa	Nominal	Enfermedades infecciosas, cáncer, estados

				inmunocomprometidos, otros.
Recursos empleados para el diagnóstico de FOD.	Procedimientos y técnicas empleadas para determinar el diagnóstico de FOD.	Cualitativa	Nominal	Hemograma, imagenología, biopsia, perfil inmunológico, perfil infeccioso, otros.
Características clínicas de la FOD	Ubicación del paciente según características específicas de la FOD	Cualitativa	Nominal	FOD clásica FOD nosocomial FOD en neutropenicos FOD en paciente con VIH
Desenlace	Modo en que se resuelve la condición del paciente.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> Fallecimiento con diagnóstico etiológico de la FOD Fallecimiento sin diagnóstico etiológico de la FOD No fallecido, con diagnóstico etiológico de la FOD No fallecido, sin diagnóstico etiológico de la etiología de la FOD

CUESTIONARIO –FORMATO TIPO TEST.

PREGUNTA	SI (cuales)	NO
¿SE TOMARON MUESTRAS PARA ESTUDIOS INFECCIOSOS PARA EL DIAGNOSTICO?		
¿SE TOMO ESTUDIOS IMAGENOLOGICOS O COMPLEMENTARIOS PARA EL DIAGNOSTICO?		
¿SE CLASIFICO LA FOD?		
¿HUBO DESENLACE FATAL DADO POR FALLECIMIENTO SIN DIAGNOSTICO?		
¿HUBO CURACION Y TRATAMIENTO PARA LA PATOLOGIA DETERMINADA?		
EDAD	Menor de 20 () 20 a 29 () 30 a 39 ()	40 a 49 () 50 a 59 () 60 y + ()
RAZA	Blanca () Negro ()	Mestizo () Indígena ()
ESTRATO SOCIECONOMICO	1 () 3 () 2 () 4 ()	5 () 6 ()

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2016				
	AGOSTO	SEPTIMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
PROPUESTA	X				
ASESORIA CIENTIFICA	X	X	X	X	X
ANTEPROYECTO			X	X	
EJECUCION ANTEPROYECTO				X	X
ASESORIA METODOLOGICA				X	X

ACTIVIDAD	2017							
	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	
ASESORIA CIENTIFICA	X	X	X	X	X	X	X	X
ASESORIA METODOLOGICA	X	X	X	X	X	X	X	X
RECOLECCION DE DATOS						X	X	X
SISTEMATIZACION Y CONTROL DE LA INFORMACION								

ANALISIS DE DATOS								
PREPARACION DE DOCUMENTO FINAL								

RECURSOS

RUBROS		FUENTES		TOTAL
PERSONAL		UNILIBRE	INVESTIGADOR	
Equipos	COMPRA			
	USO			
Software	-----	2.000.000		
Materiales	-----	500.000		
Salidas de campo		200.000		
Publicaciones		300.000		
Viajes	-----			
Construcciones	-----			
Mantenimiento	-----			
Administración	-----			
Tutorías medicas				
Asesor metodológico		1.000.000		
TOTAL		4000.000		4000.000

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Fiebre de origen desconocido. El reto de la Medicina Interna, Med Int Mex 2011;27(6):573-585.
- (2) Fever of Unknown Origin: Focused Diagnostic Approach Based on Clinical Clues from the History, Physical Examination, and Laboratory Tests. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 1137–1187.
- (3) Peterdorsf fever unknown origin: an old frievd revisited. Arch intern med. 1992;152:21-2.
- (4) De Kleijn EMH, Van Lier HJJ, van der Meer JWM and the Netherlands FUO study group. Fever of unknown origin (FUO). Medicine. 1997;76:392-400.
- (5) Mourad p. A comprehensive evidence based approach to fuo. Arch intern med. 2003;163:545-55
- (6) Cruz peña la, rodríguez silva h. Revisión de 105 casos. Rev cubana med. 1995;34(3):1-10.
- (7) F. Tabak et al. Fever of unknown origin in turkey infection 2003; 31: 417–420
- (8) Investigación de un brote de fiebre de origen desconocido en una localidad colombiana del caribe. Colomb. Med; 36 (4): 254-262, 2005.
- (9) Becerra Nkayo EM. Garcia Vicente EM. Analisis de costo efectividad en el diagostico de fiebre de origen desconocido y el papel de la 18F-FDG PET-TC. Propuesta de algoritmo diagnostico. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 2012;31(4): 178-186
- (10) José Ignacio Hernández Cruz MD, Fiebre de origen desconocido , un reto clínico, hospital San Jose e infantil universitario de san jose. Repert.med.cir.2014;23(1): 56-62
- (11) Síndrome febril de difícil diagnóstico, Acta Med Colomb Vol. 15 N°4 ~ 1990.
- (12) Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of 18F-FDG PET–CT: A proposal of diagnostic algorithm, Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31(4):178–186
- (13) Lorin M, Feigin R. Fever Without Signs and Fever of Unknown Origin. In: Lorin M, Feigin R. Textbook of Infectious Diseases. Vol. I, Section 12, Chap. 73. 4th Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, Pennsylvania, USA. 1998; :820-829.
- (14) Fever of Unknown Origin: Historical and Physical Clues to Making the Diagnosis, Jill Tolia, MDa,b,* , Leon G. Smith, MD. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 917–936.
- (15) . Jui J. Chapter 146. Septic shock. In: Emergency Medicine. A comprehensive study guide. Seventh edition. Tinttinally JE, Stapczynski JS,

- John Ma O, Cline D, Cydulka R, Meckler G, editors. The Mc Graw Hill Companies Inc., United States, 2010.
- (16) 14. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005;16:216-9
 - (17) Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-25.
 - (18) Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007;11(3):R60.
 - (19) Fever of Unknown Origin in Rheumatic Diseases, Thierry Zenone, MD. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 1115–1135.
 - (20) Cuello C, Támez L, Valdéz J. Leucocitos en sangre, eritrosedimentación y proteína C reactiva en pacientes de 0 a 90 días de edad con fiebre sin focalización. *An Pediatr (Barc)* 2008;68(2):103-109.
 - (21) Ramiro HM, Lifshitz A, Halabe J, Frati MA. *El Internista. Medicina Interna para Internistas*. 3ª ed. México: Nieto editores, 2009;1217-1221, 1292-1306.
 - (22) Cunha B. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21: 867-915.
 - (23) Kjaer A, Lebech A. *Journal of Nuclear Medicine* 2002; 43:140-144
 - (24) Mourad O, Palda V, Detsky A. A Comprehensive evidencebased approach to fever of unknown origin. *Arch Inter Med* 2003;163:545-551.
 - (25) Lifshitz A. Fiebre y otras formas de elevación térmica. *Revista de Investigación Clínica* 2007;59(2):130-138
 - (26) Toft, H, Mellemkjaer L, Vinther M, Johnsen S, et al. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2005;6:851-855